# Toxogonine®

*MERCK*

*OEMéd*

***Composition***
*Principe actif:* chlorure d'obidoxime.

*Excipients:* 0,65 mg de 4-hydroxybenzoate de méthyle et 0,35 mg de 4-hydroxybenzoate de propyle (parabènes), hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

***Forme galénique et quantité de principe actif par unité***
1 ampoule (1 ml) contient 0,25 g de chlorure d'obidoxime.

***Indications/Possibilités d'emploi***
Antidote, produit contre les intoxications par des organophosphorés.

***Posologie/Mode d'emploi***
*Dose initiale*
*Adultes:* 250 mg (4 mg/kg de poids corporel) en bolus par injection i.v. lente.

*Enfants:* 4–8 mg/kg de poids corporel en injection i.v. lente.

La première application devrait être faite le plus tôt possible. Le traitement est poursuivi avec une perfusion continue de 750 mg/24 h, enfants avec 10 mg/kg de poids corporel/jour.

Alternative à la perfusion continue: traitement avec 4–8 mg/kg de poids corporel à intervalles de 2–4 heures.

*Mode et durée d'application*
Le traitement par Toxogonine doit être précédé par des mesures générales de réanimation et une administration immédiate d'atropine! Les mesures appliquées pendant le premier quart d'heure étant déterminantes pour le pronostic du patient intoxiqué, **le traitement doit être instauré avant l'hospitalisation!** Les mesures suivantes sont à appliquer dans les meilleurs délais:

*Mesures d'ordre général*
**Dans tous les cas:** dégager les voies respiratoires (intubation), aspirer les sécrétions, éventuellement respiration artificielle.

Aménager immédiatement un accès veineux, substitution volémique (succédanés du plasma).

En cas d'oedème pulmonaire (sécrétion bronchique abondante!), administrer aussitôt de l'atropine à dose élevée.

**En cas d'intoxication par voie orale:** effectuer immédiatement un lavage gastrique, puis instiller du charbon actif, le cas échéant à plusieurs reprises. En cas de troubles de la conscience respectivement de perte de conscience, lavage gastrique seulement après intubation.

**En cas d'intoxication par voie cutanée:** enlever les vêtements et laver complètement le corps avec une solution de bicarbonate de sodium ou du polyéthylèneglycol.

*Traitement par l'atropine*
Administrer au plus vite de l'atropine: 2–5 mg par voie intraveineuse, à renouveler à intervalles de 5–15 min. jusqu'à l'apparition de signes nets d'atropinisation (à contrôler au niveau de la sécheresse buccale ou du volume de la sécrétion bronchique chez les patients intubés). En cas d'intoxications par des organophosphorés, la tolérance à l'atropine est très élevée. Doses unitaires chez les enfants 0,05 mg/kg.

Le traitement systématique par l'atropine doit être instauré avant le transport à l'hôpital. Il lutte contre le risque de l'arrêt cardiaque dans la bradycardie. L'atropinisation devrait être poursuivie jusqu'à l'apparition de signes d'un surdosage (peau brûlante et sèche, sécheresse buccale, discrète tachycardie).

*Traitement par Toxogonine*
**Remarque importante: le traitement par Toxogonine ne dispense en aucun cas de l'administration d'atropine!**

Après les premières administrations d'atropine, commencer le traitement spécifique par l'antidote avec Toxogonine en bolus par injection intraveineuse lente: adultes 1 ampoule à 250 mg (~4 mg/kg de poids corporel) resp. chez les enfants 4–8 mg/kg de poids corporel. Cette médication est poursuivie en perfusion continue avec 750 mg/24 h (enfants 10 mg/kg de poids corporel/jour) jusqu'à la réduction de la concentration d'organophosphorés en dessous du seuil critique.

La première administration de Toxogonine devrait être appliquée si possible au plus tard 6 heures après l'intoxication (ce n'est pas valable pour le traitement par l'atropine).

Etant donné que les expérimentations animales ont montré un certain effet irritant après l'injection intra-artérielle de Toxogonine, il est indispensable d'effectuer parfaitement l'injection intraveineuse.

Toxogonine peut être injecté également par voie intramusculaire.

Si l'injection de Toxogonine ne provoque pas rapidement une amélioration tangible après une intoxication par un insecticide, soit il ne s'agit très probablement pas d'une intoxication organophosphorée sensible à Toxogonine ou alors, il s'agit d'acétylcholinestérases déjà anciennes, impossibles à réactiver par Toxogonine. Dans ces cas, il ne faut plus renouveler les injections de Toxogonine.

Il est impossible de prévoir de façon fiable, dans un cas donné, l'ampleur de l'effet induit par l'antidote Toxogonine, parce que les conditions de l'intoxication, notamment la nature et la quantité d'organophosphorés absorbée, ainsi que d'autres facteurs varient selon les cas. Pour assurer la meilleure influence possible sur l'intoxication dans le cadre de son traitement global, l'application de Toxogonine en cas d'intoxications organophosphorées est en principe utile. Il faut alors éviter des surdosages (cf. paragraphe «Surdosage»). Si Toxogonine est utilisé selon les modalités recommandées, il n'y a pas lieu de craindre un surdosage qui aggraverait l'état de la victime de l'intoxication.

*Compatibilité avec des solutions de perfusion*
Toxogonine (250 mg) est compatible avec 250 ml de Glucosteril (5%) ou 250 ml de solution physiologique pendant 24 h.

***Contre-indications***
Intoxications par des insecticides du groupe des carbamates (p.ex. aldicarb = Temik®5G). Dans ces cas, Toxogonine est inefficace ou risque de renforcer l'effet des carbamates. Le traitement repose donc exclusivement sur l'atropine et le traitement symptomatique.

Toxogonine ne doit pas être utilisé chez des patients hypersensibles aux alkyl-4-hydroxybenzoates (parabènes).

Concernant la grossesse voir sous «Grossesse/Allaitement».

***Mises en garde et précautions***
Aucune.

***Interactions***
Pas connues à ce jour.

***Grossesse/Allaitement***
*Grossesse:* Des expériences suffisantes sur l'administration de Toxogonine pendant la grossesse ne sont pas disponibles. Une femme enceinte a reçu de l'obidoxime (1'250 mg en 24 h) au cours du 5e mois de grossesse, sans que ce traitement ait des effets néfastes pour la mère ou l'enfant.

Il faut éviter d'administrer des ampoules de Toxogonine pendant la grossesse, sauf en cas d'indication absolue.

*Allaitement:* Aucune donnée sur le passage de Toxogonine dans le lait maternel n'est disponible à ce jour.

***Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines***
Sans objet.

***Effets indésirables***
Chez des sujets en bonne santé, des troubles tels que sensation de chaleur, de froid, goût au menthol, sensation d'engourdissement ainsi que faiblesse musculaire, sécheresse buccale et légère augmentation de la fréquence du pouls et de la pression artérielle ont été observées. Tous les symptômes ont disparu spontanément après environ 2 heures.

En cas d'intoxications par des inhibiteurs de la cholinestérase phospho-organiques, une implication de l'obidoxime dans les effets secondaires suivants ne peut être exclue: variations de l'ECG, troubles du rythme cardiaque et à un dosage supérieur à 2'000 mg, troubles de la fonction hépatique. Après l'administration de 3'000–10'000 mg en l'espace de 1–3 jours, il faut s'attendre à l'apparition d'un ictère cholestatique.

En raison de la teneur en 4-hydroxybenzoate de méthyle et de propyle (parabènes), des réactions d'hypersensibilités peuvent survenir chez les patients prédisposés dans ce sens.

***Surdosage***
Mesures d'urgence, symptômes et traitements: en cas de dépassement important de la dose unitaire et totale recommandées de Toxogonine, on peut enregistrer l'effet inverse, qui consiste dans une inhibition supplémentaire des acétylcholinestérases et donc dans une aggravation des symptômes d'intoxication. Ce risque est particulièrement important s'il existe simultanément dans l'organisme des concentrations élevées de Toxogonine et d'importantes quantités d'organophosphorés. Dans ce cas, il faut envisager, comme lors d'intoxication organophosphorée sévère, l'hémoperfusion ou l'exsanguino-transfusion.

De plus, en cas de surdosage massif en Toxogonine, on ne peut exclure des troubles fonctionnels hépatiques passagers.

***Propriétés/Effets***
Code ATC: V03AB13

*Mécanisme d'action/pharmacodynamie*
Le chlorure d'obidoxime peut réactiver les acétylcholinestérases dont la fonction est inhibée par les insecticides organophosphorés. Toxogonine est un antidote causal, car il combat les causes des signes d'intoxication provoqués par les organophosphorés (inhibition des acétylcholinestérases liée à une accumulation d'acétylcholine). Le traitement symptomatique indispensable de l'intoxication organophosphorée par l'atropine peut être complété efficacement par Toxogonine.

Champs d'application: Intoxications par des insecticides appartenant au groupe des organophosphorés (alkylphosphates, alkylthiophosphates, esters d'acide phosphorique, esters d'acide thiophosphorique), p.ex. parathion = E 605® forte, pour lesquels les acétylcholinestérases inhibées peuvent être réactivées par l'antidote spécifique Toxogonine.

*Symptomatologie de l'intoxication aiguë par des organophosphorés*
On peut suspecter une intoxication par des insecticides organophosphorés en présence de signes d'excitations parasympathiques tels que myosis (peut être absent!), bronchospasme, vomissements et diarrhée, bradycardie, coliques et collapsus; en font partie également convulsions ou fasciculations musculaires, dépression respiratoire, oedème pulmonaire, coma.

Dans des cas moins sévères, on peut suspecter légitimement une intoxication par les organophosphorés dès l'apparition des symptômes suivants: vertiges, troubles visuels, faiblesse, asthme, nausées, sueurs, vomissements.

***Pharmacocinétique***
*Absorption/distribution*
Après l'injection intramusculaire d'une ampoule de Toxogonine (0,25 g correspondent à env. 3 mg de chlorure d'obidoxime/kg de poids corporel) chez les volontaires sains, les pics de concentration sanguine d'obidoxime d'environ 6 µg/ml ont été atteints au bout de 20 à 40 min.

*Métabolisme/élimination*
La demi-vie est de 2 heures environ; la substance a été éliminée dans les urines sous forme inchangée. 52% de la dose injectée a été excrétés au bout de 2 heures, et 87% après 8 heures.

Des données sur la pharmacocinétique et le métabolisme du chlorure d'obidoxime (Toxogonine) après l'administration intraveineuse chez des patients victimes d'une intoxication organophosphorée ne sont pas disponibles à ce jour.

Biodisponibilité: Toxogonine est généralement administré par voie intraveineuse, la biodisponibilité est alors assurée. En ce qui concerne la biodisponibilité après l'administration intramusculaire, il n'existe pas de résultats en dehors des données indiquées sous «Pharmacocinétique».

### *Données précliniques*

*Propriétés toxicologiques*
Selon les expérimentations animales, le chlorure d'obidoxime est un principe actif caractérisé par une toxicité intrinsèque relativement faible et un large spectre thérapeutique. Des signes de surdosage sont apparus chez l'animal après l'application intraveineuse d'une dose égale ou supérieure à 50 mg de chlorure d'obidoxime/kg de poids corporel. Les symptômes aigus d'intoxication se traduisent chez différentes espèces animales par une faiblesse musculaire, des paralysies et excitations motrices, une dyspnée et une paralysie respiratoire. L'intoxication organophosphorée montre des similitudes, à savoir que les acétylcholinestérases peuvent être inhibées par des concentrations élevées de Toxogonine.

*Toxicité aiguë*
Les $DL_{50}$ suivantes ont été déterminées pour le chlorure d'obidoxime, elles se réfèrent toujours à des mg/kg de poids corporel:

*Intra-veineuse:* souris 70; rat 133; chat, lapin env. 100; chien >70.

*Intramusculaire:* souris 172; chat env. 200.

*Intra-péritonéale:* souris 150; rat 225.

*Orale:* souris >2240; rat >4000.

*Toxicité subaiguë*
Les rats ont supporté, apparemment sans conséquence pour l'état de santé, l'injection intra-péritonéale d'une dose de 68 mg de chlorure d'obidoxime/kg de poids corporel par jour pendant une durée de 30 jours. Après des injections journalières de 113 mg/kg de poids corporel et de 158 mg/kg de poids corporel, 30% respectivement 100% des animaux de laboratoire sont morts en l'espace de 30 jours, probablement par paralysie respiratoire; des lésions organiques n'ont pas été constatées.

*Toxicité chronique*
Aucun résultat n'a été rapporté à ce jour.

*Toxicité de reproduction*
Aucune donnée n'est disponible à ce jour, à l'exception du cas isolé mentionné sous «Grossesse/Aallaitement».

*Mutagénicité*
Dans des essais in vitro, le chlorure d'obidoxime n'a pas montré de propriétés mutagènes. Des données in vivo ne sont pas connues à ce jour.

*Carcinogénicité*
Aucun résultat n'a été rapporté à ce jour.

### *Remarques particulières*

*Incompatibilités*
Inconnues à ce jour. Pour la compatibilité avec des solutions de perfusion voir sous «Mode et durée d'application».

*Influence sur les méthodes de diagnostic*
En cas d'intoxication par des organophosphorés, les taux sanguins des acétylcholinestérases et des cholinestérases sont diminués. Ce résultat peut être utiliser pour étayer le diagnostic. Etant donné que Toxogonine peut modifier le dosage de ces estérases, il faut, pour réaliser ces analyses, utiliser du sang prélevé avant la première injection de Toxogonine.

*Stabilité*
Les ampoules de Toxogonine ne peuvent être utilisées au-delà de la date imprimée sur l'emballage avec la mention «à utiliser jusqu'à».

*Remarques concernant le stockage*
Les médicaments doivent être conservés hors de portée des enfants.

*Remarques concernant la manipulation*
Voir sous «Posologie/Mode d'emploi».

### *Numéro d'autorisation*
31514 (Swissmedic).

### *Titulaire de l'autorisation*
Merck (Schweiz) AG, 8953 Dietikon.

### *Mise à jour de l'information*
Septembre 2005.

---

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [10.10.2007]